

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

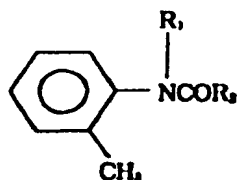


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 47/16	A1	(11) 国際公開番号 WO 96/11022  (43) 国際公開日 1996年4月18日(18.04.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02033 (22) 国際出願日 1995年10月4日(04.10.95)  (30) 優先権データ 特願平6/268292 1994年10月5日(05.10.94) JP 特願平7/197938 1995年7月12日(12.07.95) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒11 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP) ( ) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 平野宗彦(HIRANO, Munehiko)[JP/JP] 栗林 満(KURIBAYASHI, Mitsuru)[JP/JP] 城戸充彦(KIDO, Mitsuhiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 伊東辰雄, 外(ITO, Tatsuo et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号 虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : DRUG COMPOUNDING INGREDIENTS COMPRISING N-SUBSTITUTED-o-TOLUIDINE DERIVATIVE AND PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION

(54) 発明の名称 N-置換-o-トルイジン誘導体からなる薬用配合剤および経皮吸収型製剤

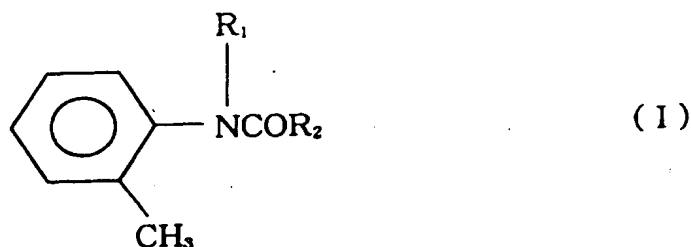


## (57) Abstract

A drug resolvent and a drug sorbafacient each comprising at least one N-substituted-o-toluidine derivative represented by general formula (I), and a percutaneously absorbable preparation containing a drug and the resolvent or the sorbafacient, wherein R<sub>1</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl; and R<sub>2</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl.

(57) 要約

一般式 (I)



(式中、 $R_1$ は炭素数 $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基を、 $R_2$ は炭素数 $C_1 \sim C_8$ のアルキル基を意味する)

で示されるN-置換- $\alpha$ -トルイジン誘導体から選ばれる少なくとも一種の化合物からなる薬物溶解剤および薬物吸収促進剤、並びに該薬物溶解剤または該薬物吸収促進剤と薬物を含有する経皮吸収型製剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	RU	ロシア
AU	オーストラリア	GB	イギリス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	GG	ガブリ	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BB	バハマ	GR	ギリシャ	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GU	グアム	MC	モナコ	SN	セネガル
BR	ブラジル	HN	ホンジュラス	MD	モルドバ	SZ	ス威士ランド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MG	マダガスカル	TD	チャド
CA	カナダ	IT	イタリア	MK	マケドニア	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	KE	ケニア	MN	モンゴル	TR	トルコ
CH	スイス	KR	韓国	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コートジボワール	KZ	カザフスタン	MW	マラウイ	TA	タリ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	北朝鮮	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CO	コロンビア	LA	ラオス	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタリカ	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
				PL	ポーランド		

- 1 -

## 明 細 書

N-置換- $\alpha$ -トリイジン誘導体からなる薬用配合剤および経皮吸収型製剤

## 技術分野

本発明は、外用製剤における薬物を経皮吸収投与するための薬物溶解剤および薬物吸収促進剤、並びに経皮吸収型製剤に関する。

詳しくは、N-置換- $\alpha$ -トリイジン誘導体からなる、薬物の溶解性に優れ、かつ安全性、安定性、相溶性が高く、しかも使用感の優れた薬物溶解剤、および該誘導体を薬物吸収促進活性成分とする、皮膚に対する薬物の浸透性および透過性を増大させ、かつ生体膜に対する刺激作用が低い薬物吸収促進剤、並びに該溶解剤または該吸収促進剤を含有した経皮吸収型製剤に関するものである。

## 背景技術

従来より、外用製剤分野では、軟膏剤、パップ剤、テープ剤、ローション剤、坐剤、点眼剤等の製剤が開発されている。中でも近年では経皮吸収型製剤が注目されており、関心が次第に高まりつつある。その理由は、経皮吸収的に局所性または全身性に、その薬理作用を期待する薬物を投与した場合、薬物の持続性を維持できること、薬物の吸収速度の調節が容易であり投与過剰による副作用の防止が可能なこと、経口投与等に見られるような肝臓による初回通過効果による代謝の影響等が少なく薬物の有効利用が可能であること、肝臓障害等を伴う薬物でも比較的安全に投与できる等の利点を有するためである。また上記製剤の他にも、現在では、薬物の放出を制御するという高度の機能を有したTTSと呼ばれる剤型も開発されている。

(1) これらの経皮吸収を目的とした外用製剤では、薬物の基剤からの放出が重要であり、すなわち基剤から皮膚への薬物の効率的移行が行われる必要がある。このため、一般にこれらの製剤を設計する段階では、薬物の基剤中での溶解状態が重要である。つまり薬物の基剤における存在状態により、その物理化学的安定性のみならず、基剤からの薬物の放出、経皮吸収効率、ひいては薬効にも著

しい影響を及ぼす。そこで、薬物の溶解力に優れ、薬物の基剤中への均一な分散効果を奏する溶解剤の選定が、製剤設計上において非常に重要になってくる。

現在、薬物の溶解剤としてはオレイン酸、ミリスチン酸等の脂肪酸、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル等の脂肪酸エステル、リモネン、ハッカ油、ユウカリ油等の精油類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、界面活性剤、サリチル酸グリコール、クロタミトン等が使用されている。その中でも特に、難溶性薬物の溶解剤としてクロタミトンが繁用されている。例えば、特公平3-3368号公報ではインドメタシンの溶解剤としてクロタミトンが用いられている。特開昭51-73115号公報ではステロイドの溶解剤として、特公平2-36572号公報では吉草酸デキサメタゾンの析出防止剤としての事例が見られる。また、特開昭59-116212号公報ではクロタミトンを溶解剤としたインドメタシン含有クリーム製剤が開示されている。

しかし、これらの溶解剤は、溶解力が不十分な為に薬物の結晶が析出したり、有臭のため使用が制限されたり、基剤との相溶性が悪く経時的にブリードしたり、また経時的に分解または着色を起こす等安定性についても問題がある。さらには、溶解剤の皮膚刺激性によって好ましくない副作用を起こす等、十分に満足し得る結果が得られない場合が少なくない。

(2) 一方、経皮に対する薬物の吸収性、透過性も、経皮吸収型製剤を設計する上では重要な要素である。なぜなら、正常な皮膚は当然、外界からの刺激に対する保護作用を有するため、薬物の吸収、透過は比較的困難だからである。従って、薬物を経皮吸収型製剤の剤型で投与しても、目的とする薬効を十分に発現するために必要な薬物量が、容易には吸収され難いのが現状である。

また、皮膚以外の生体膜からの吸収経路、例えば経口、直腸、口腔、鼻、舌下等の投与法においても、薬物によっては、それに関わる生体膜を浸透もしくは透過し難く、バイオアベイラビリティの低い薬物が数多く見られる。

従って、皮膚およびその他の生体膜に対する薬物の浸透、透過、吸収性を充分高め、薬物がその実用的使用濃度において充分な薬理効果を示すことができ、かつそれ自身の局所毒性や全身毒性等が少ない、有用性および安全性の高い薬物吸

収促進剤が望まれている。

現在、薬物の経皮吸収にあたっては、角質層のバリアー機能を弱めて十分な量の薬物を吸収させるための吸収促進剤が使用されている。公知の吸収促進剤のうち、例えばサリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミドは角質を溶解することで知られているが、これらを添加しても薬物の経皮吸収性は必ずしも良好でない。また、プロピレングリコール、グリセリン、ピロリドンカルボン酸ナトリウム等は角質の保湿作用を有するが、薬物の吸収促進効果は殆ど認められない。その他にミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル等の脂肪酸エステル類、ラウリル酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等の界面活性剤、チオグリセロール、尿素誘導体またはピロリドン型化合物とハロゲン化炭化水素等との混合物（特開昭60-13720号公報）、チオグリコール酸カルシウム（特開昭60-11431号公報）、1-置換アザシクロアルカン-2-オン（特開昭60-37092号公報）あるいはクロトニル-N-エチル-α-トリイジン（特開平2-258720号公報）等も知られている。

しかしながら、従来の公知の薬物吸収促進剤は、生体膜への浸透、透過性の低い薬物のバイオアベイラビリティを高めるには未だ充分でなく、実用的な薬理効果が得られない場合も多くある。また、薬物吸収促進剤自体が皮膚刺激性や感作性を示したり、連投による組織の変色や重篤な副作用を呈するものもある。さらに、強力な溶剤としての性質のために合成樹脂を腐食して、薬剤容器や衣類、装身具等から刺激性物質や感作性物質等が溶出することも報告されている。かかる観点より、公知の薬物吸収促進剤は一般的な適応や使用法が制限される等、実用性に問題が残っているのが現状である。

以上の従来技術の問題点（1）に鑑み、本発明の第一の目的は、以下の優れた特徴を有する薬物溶解剤を提供することである。すなわち、優れた薬物溶解力を有するために薬物の経時による析出を起こしにくく、また溶解剤自身は製剤基剤中での分解、相分離および不快臭がなく物理化学的に安定で、かつ主薬との相互作用のない不活性物質であり、しかも皮膚感作等の副作用が少ないために安全性が高い薬物溶解剤を提供することを目的とする。

本発明の第2の目的は、上述した従来技術の課題(2)を解消することができ、薬物吸収促進剤を提供することである。すなわち、皮膚に対する薬物の浸透性もしくは透過性を顕著に高める作用を有し、かつ皮膚刺激性が弱く、感作性も無いため高い安全性を備え、また基剤との相溶性に優れかつ薬物と基剤との相溶性に変化を与えない薬物吸収促進剤を提供することを目的とする。

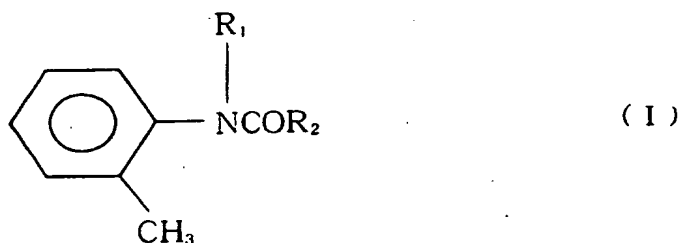
さらに、上記本発明の薬物溶解剤または薬物吸収促進剤と、各種薬剤とを含有させた経皮吸収型製剤を提供することを、本発明の第3の目的とする。

#### 発明の開示

そこで、本発明者らは、かかる上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、下記に表されるN-置換-オ-トルイジン誘導体が広範囲の薬物に対して優れた溶解性を有し、また既存の溶解剤では、その溶解性、分散性および患部への移行性が不十分であった薬物に対しても有効であり、しかも物理化学的に安定で、使用感に優れた薬物溶解剤となることを見だし、本発明を完成した。

また同時に、該N-置換-オ-トルイジン誘導体を薬物吸収促進活性成分とする薬物吸収促進剤が、従来の公知の薬物吸収促進剤より優れた吸収促進作用を示し、しかも皮膚刺激性が低いことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(I)



(式中、 $\text{R}_1$  は炭素数  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  の低級アルキル基を、 $\text{R}_2$  は炭素数  $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  のアルキル基を意味する) で表されるN-置換-オ-トルイジン誘導体から選ばれる少なくとも一種の化合物からなる薬物溶解剤、および該誘導体から選ばれる少なくとも一種の化合物を薬物吸収促進活性成分とする薬物吸収促進剤、並びに該薬物溶解剤または該薬物吸収促進剤を含有することを特徴とする経皮吸収型製剤にある。

本発明の薬物溶解剤あるいは薬物吸収促進剤であるN-置換-オ-トルイジン誘導体は、アミド骨格を有する化合物である。しかし、この化合物はそれ自身公知の化合物であり、特開平2-11509号公報では育毛化粧料の配合剤として使用例があるが、経皮吸収を目的とした外用製剤における薬物の溶解剤あるいは吸収促進剤として用いられた例は全くない。よって、N-置換-オ-トルイジン誘導体が経皮吸収型製剤における薬物の溶解剤あるいは吸収促進剤として優れた性能を有することは、本発明者により初めて見いだされた新知見である。

本発明の経皮吸収型製剤におけるN-置換-オ-トルイジン誘導体の含有量は、製剤の全量に対し、0.01~20重量%、好ましくは0.1~20重量%、より好ましくは0.1~10重量%、さらに好ましくは0.5~5重量%で用いられる。この量が0.01重量%未満では、薬物の溶解剤あるいは吸収促進剤としての効果が十分に発揮できず、20重量%を超えると安定な製剤は得られ難い。

本発明の経皮吸収型製剤において用いられる薬物は特に制限はなく、従来公知の薬物の中から任意のものを選択することができる。

まず、N-置換-オ-トルイジン誘導体を薬物溶解剤として適用した場合において用い得る薬物としては、解熱消炎鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、不整脈用剤、血圧降下剤、鎮咳去痰剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、喘息・鼻アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、脳循環・代謝改善剤、ビタミン製剤、抗真菌剤、高脂血症剤、排尿障害治療剤、血糖降下剤、睡眠剤、抗生物質等が挙げられる。

解熱消炎鎮痛剤の例としては、スリダク、トルメチン、オキサプロジン、プラノプロフェン、チアプロフェン、スプロフェン、オキサプロジン、エトドラク、テニダップ、ベルモプロフェン、モフェゾラク、アクタリット、アンピロキシカム、ザルトプロフェン、インドメタシン、サリチル酸、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、イブプロフェン、フェルビナク、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、イブフェナック、フェンブフェン、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、メフェナム酸、ベンダザック、ピロキシカム、フルルビプロフェン、ペントゾシン酒石酸が

挙げられる。ステロイド系抗炎症剤の例としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、フルオシノロンアセトニド、フルドロキシコルチド、メチルプレドニゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、デキサメタゾン、酢酸ベタメサゾン、吉草酸ジフルコルトロン、プロピオン酸クロベタゾール、フルオシノニド等が挙げられる。

血管拡張剤の例としては、ジルチアゼム、ベラパミル、四硝酸ペンタエリスリトール、ジピリダモール、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ニトログリセリン等が挙げられる。高血圧・不整脈用剤としては、プロプラノロール、アテノロール、ピンドロール、硫酸キニジン、アジマリン、塩酸アルブレノロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、マレイン酸チモロール、ジソピラミド等が挙げられる。血圧降下剤としては、塩酸クロニジン、カプトプリル、塩酸プラゾシン、硫酸ペンブトロール、酢酸グアナベンス、塩酸アロチロノール等が挙げられる。鎮咳去痰剤としては、塩酸プロカテノール、硫酸テルブタリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸ツロブテロール、フマル酸フォルモテロール等が挙げられる。局所麻酔剤としては、ベンゾカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカイン等が挙げられる。ホルモン剤としては、エストロゲン、エストラジオール、エストリオール、テストステロン、ノルエチステロン、プロゲステロン、プロスタグランジン、インスリン等が挙げられる。喘息・鼻アレルギー剤としては、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、クロモグリク酸ナトリウム等が挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、塩酸シクロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、フェンベンザミン、メキタジン等が挙げられる。抗凝血剤としては、ヘパリン等が挙げられる。脳循環・代謝改善剤としては、ビンボセチン、塩酸フルナリジン、ニカラベン、塩酸ファスジル、塩酸ビンコネート、塩酸ニカルジピン、酒石酸イフェンプロジル、塩酸イソクスブリン等が挙げられる。ビタミン剤としては、アルファカルシドール、エルゴカルシフェロール等が挙げられる。抗真菌剤としては、フルコナゾール、塩酸ネチコナゾール、塩酸テルビナフィン、ケトコナゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール等が挙げられる。高脂血症剤としては、プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。排尿障害治療剤としては、塩酸アムスロシン、塩酸テラゾシン、ナフ



トピジル、ウラピジル、塩酸ブナゾシン等が挙げられる。血糖降下剤としては、グリベンクラミド、グリクラジド等が挙げられる。催眠剤としては、フェノバルビタール、アモバルビタール等が挙げられる。抗生物質としては、テトラサイクリン、クロラムフェニコール等が挙げられる。

以上、薬物の具体的な例を挙げたが、これらに限定されるものではない。なお、これらの薬物は、医学的に許容される無機塩又は有機塩の形態で使用されてもよい。

次に、N-置換- $\alpha$ -トルイジン誘導体を薬物吸収促進剤として適用した場合に、本発明の経皮吸収型製剤において用い得る薬物としては、以下のものが挙げられる。

例えばプレドニゾロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸クロベタゾン、コハク酸プレドニゾロン等のステロイド系抗炎症剤、インドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、ケトロラク、フルルビプロフェン、フェルビナク、スプロフェン、プラノプロフェン、チアプロフェン、ロキソプロフェン、テニダップ、ニメスリド等の非ステロイド系抗炎症剤およびそのエステル誘導体、トラニラスト、アゼラスチン、ケトチフェン、イブジラスト、オキサトミド、エメダスチン、エバスチン等の抗アレルギー剤、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、プロメタジン、トリペレナミン等の抗ヒスタミン剤、クロルプロマジン、ニトラゼパム、ジアゼパム、フェノバルビタール、レセルピン等の中枢神経作用薬、インシュリン、テストステロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、メチルテストステロン、プロゲステロン、エストラジオール等のホルモン剤、クロニジン、レセルピン、硫酸グアネチジン等の抗高血圧症剤、ジギトキシン、ジゴキシン等の強心剤、塩酸プロプラノロール、塩酸プロカインアミド、アジマリン、ピンドロール、塩酸ツロブテロール等の抗不整脈用剤、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、塩酸パパベリン、ニフェジピン等の冠血管拡張剤、リドカイン、ベンゾカイン、塩酸プロカイン、テトラカイン等の局所麻酔剤、モルヒネ、アスピリン、コデイン、アセトアニリド、アミノピリン等の鎮痛剤、エペリゾン、チザニジン、トルペリゾン、イ

ナペリゾン、メシル酸ブリジノール等の骨格筋弛緩剤、アセトフェニルアミン、ニトロフラゾン、ペントマイシン、ナフチオメート、ミコナゾール、オモコナゾール、クロトリマゾール、塩酸ブテナフィン、ビフォナゾール等の抗真菌剤、5-フルオロウラシル、ブスルファン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍剤、塩酸テロリジン、塩酸オキシブチニン、塩酸ブラゾシン、塩酸アムスロシン、塩酸ブナゾシン、ナフトピジル、ウラジピル、バミカミド、塩酸テラゾシン、オキシブチニン等の排尿障害治療剤、ニトラゼパム、メプロバメート等の抗てんかん剤、クロルゾキサゾン、レポドパ等の抗パーキンソン病剤、ニコチン等の禁煙補助剤、さらにはビタミン類、プロスタグランジン類等が挙げられるが、もちろんこれらに限定されるものではない。また、これらの薬物は医学的に許容される有機塩または無機塩の形態で使用されてもよい。

これらの薬物の含有量は特に限定されないが、経皮吸収型製剤の全量に対して好ましくは0.001～20重量%、さらに好ましくは0.5～10重量%である。

本発明の経皮吸収型製剤の剤型は特に制限はなく、従来より外用剤として使用されている剤型、例えばパップ剤、テープ剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、スプレー剤、リザーバー型パッチ剤、リニメント剤、エアゾール剤等の任意の剤型の経皮吸収型製剤として使用することができる。

次に、本発明の経皮吸収型製剤の内、パップ剤とテープ剤を例に挙げて説明する。

パップ剤については、その基剤として、経時安定性、薬物放出性、経皮吸収性、皮膚安全性を考慮して、例えば水溶性高分子、多価アルコールと水を配合した親水性基剤を用いる。

この親水性基剤に用いられる水溶性高分子としては、ゼラチン、カゼイン、ブルラン、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、可溶性デンプン、カルボキシデンプン、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセ

ルコース、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルエーテル、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルアセトアミドとアクリル酸および／またはアクリル酸塩との共重合体等から1種または2種以上のものが便宜選ばれる。この場合、水溶性高分子の配合量は製剤全体の1～30重量%、好ましくは1～20重量%、より好ましくは1～15重量%である。1重量%より少ないと粘度が低くなり保型性が保てず、30重量%より多いと粘度が高くなり、練合時や塗工時の作業性が低下する。

多価アルコールとしては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、イソブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ソルビトール等から1種または必要に応じて2種以上のものが適宜に選ばれ、その配合量は10～90重量%、好ましくは10～70重量%、より好ましくは20～60重量%である。多価アルコールが10重量%より少ないと保湿効果が不足し、90重量%より多いと水溶性高分子の溶解性に影響を及ぼす。水の配合量は10～90重量%、好ましくは20～80重量%であり、水溶性高分子を溶解させ、増粘性、凝集性、保型性を引き出すために必要である。

さらに、基剤成分として、前記必須成分に加え、必要に応じて架橋剤を加えることが出来る。架橋剤としては多価金属化合物、具体的には水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート等が挙げられ、また、他の架橋剤としては分子中に少なくとも2個以上のエポキシ基を有する化合物、具体的にはエチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリテトラメチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセロールポリグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ソルビトールポリグリシジルエーテル、ソル

ビタンポリグリシジルエーテル、ペンタエリスリトールポリグリシジルエーテル、レゾルシンジグリシジルエーテル、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル、1, 6-ヘキサンジオールジグリシジルエーテル等が挙げられ、これらの架橋剤の1種または2種以上を適宜配合することができる。

また、経皮吸収型製剤のその他の成分として、カオリン、酸化亜鉛、二酸化チタン、タルク、ベントナイト、合成ケイ酸アルミニウム等の充填剤、チモール、メチルパラベン、エチルパラベン等の防腐剤、アスコルビン酸、ステアリン酸エステル、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸エステル、ビタミンE、ビタミンE酢酸エステル、エドト酸二ナトリウム等の抗酸化剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-アミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、サリチル酸フェニル等の紫外線吸収剤、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、デカグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の乳化剤からなる成分を1種または2種以上適宜配合しても差し支えない。

このパップ剤の支持体としては、薬物の放出に影響がない素材を選定することが重要である。つまり、薬物との相互作用、吸着がない支持体が必須である。例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等のフィルムまたはシート、あるいはこれらの多孔体、発泡体、布、不織布とのラミネート品より選択される。また、剥離被覆物としてはポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステルまたはこれらをシリコーンで離型処理したものや剥離紙等を用いることができる。

次に、このパップ剤の製造法について説明するが、既に公知の製造法によって容易に製造できるものである。

例えば、(A) 薬物をN-置換- $\alpha$ -トルイジン誘導体を用いて溶解する。必要に応じて安定化剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤、乳化剤、防腐剤、抗菌剤等を加えても差し支えない。(B) 水溶性高分子を多価アルコール、水に混合、分散、溶解し、均一な練合物とする。次いで(A)を(B)に加え、(A)を均一に分

散させて支持体に直接展延するか、もしくは一旦剥離処理の施されている紙あるいはフィルムに展延し、その後使用する支持体に圧着転写して製造することもできる。なお、前記製造法における各基剤成分、薬物またはその他の成分を配合する順序は、その一例を述べたに過ぎず、この配合順序に限定されるものではない。

次に、テープ剤については、その粘着性基剤として、皮膚安全性、薬物放出性、皮膚への付着性等を考慮して公知のものより適時選択できる。好ましい粘着剤としては、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤等が例示される。

アクリル系粘着剤としては、特に、アルキル基の炭素数4～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単独重合体または共重合体、あるいは上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等が例示される。

上記官能性モノマーの例としては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー、ピロリドン環を有するモノマー等が挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等のヒドロキシアルキル(メタ)アクリレート等が例示される。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸等の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボン酸：マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル：マレイン酸：フマル酸：クロトン酸等が例示される。また、無水マレイン酸もマ

レイン酸と同様に共重成分となる。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミド：N-ブトキシメチルアクリルアミド、N-エトキシメチルアクリルアミド等のN-アルコキシメチル(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド等が例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノエチルアクリレート等が例示される。ピロリドン環を有するモノマーとしてN-ビニル-2-ピロリドン等が例示される。

ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソプレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体等が例示される。

シリコーン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン、ポリジメチルシロキサンを主成分とするものが使用される。

次に、テープ剤に配合される粘着付与剤としては、ロジン系のものとしてロジンおよび水添、不均化、重合またはエステル化されたロジン誘導体： $\alpha$ -ピネン、 $\beta$ -ピネン等のテルペン樹脂：テルペン-フェノール樹脂：脂肪族系、芳香族系、脂環族系、共重合系の石油樹脂さらにアルキル-フェニル樹脂：キシレン樹脂等が例示される。

テープ剤に配合される軟化剤は、ベースポリマーを可塑化、軟化させテープ剤の皮膚への適度な付着性を維持させるものである。この軟化剤としては、ポリブテン、ポリイソブチレン、流動パラフィン、イソプロピルミリスチレート等の高級脂肪酸エステル類、シリコンオイルやアーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ラッカセイ油等の植物油が例示される。

テープ剤の支持体としては、薬物の放出に影響を与えないものが望ましく、伸縮性または非伸縮性のものが用いられる。例えば、合成樹脂膜としてポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等のフィルムまたはシート、あるいはこれらの積層体、多孔質膜、発泡体、紙、布および不織布等より選択される。

このテープ剤は、従来公知の製造法によって容易に製造できるものであり、例えば、合成ゴム系のテープの場合、ニーダー、ミキサー等の混合機を用い、120～160℃で粘着性基剤と軟化剤および粘着付与剤を加熱混合し、次いで薬物とN-置換- $\alpha$ -トコリジン誘導体を添加混合し直接ポリプロピレンまたはポリエステルフィルムに展延するか、あるいは一旦、離型処理の施された紙、もしくはフィルムに展延した後、所望の支持体を覆い、圧着転写させてもよい。

この合成ゴム系のテープ剤のベースポリマーとしては、皮膚安全性、薬物放出性、皮膚への付着性等を考慮して公知のものより適宜選択できるが、例えば非ステロイド消炎鎮痛薬の放出特性を考慮すると、特に極性の低いスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体が好ましい。具体的にはカリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112、TR-1117（商品名：シェル化学株式会社製）、ソルプレネ428（商品名：フィリップペトロリアル株式会社製）等である。また、上述のようにベースポリマーとしてスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体が好ましく例示されているが、他のポリマー、例えば、ポリイソブチレン等と併用して用いても良い。ポリイソブチレンとしては、ビスタネックス（商品名：エクソン化学株式会社製）が好適に使用できる。

上記テープ剤に配合される軟化剤は、ベースポリマーであるスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体を可塑化、軟化させ、テープ剤の皮膚への適度な付着性を維持させるものである。この軟化剤としては、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ラッカセイ油、流動パラフィン等が使用される。その配合比はスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体100重量部に対して150～350重量部が好ましい。

上記テープ剤への薬物の配合量は特に限定はないが、治療に寄与する有効量の放出、利用率の点より70～1200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  が好ましい。そしてこれらの薬物、粘着付与剤、N-置換- $\alpha$ -トコリジン誘導体、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体および軟化剤の総量中の各成分の好ましい配合割合は、次の通りである。

すなわち、薬物0.5～10重量%、ロジンエステル誘導体5～70重量%、N-置換- $\alpha$ -トコリジン誘導体0.1～20重量%、スチレン-イソプレネ-

スチレンブロック共重合体 5 ~ 40 重量%、軟化剤 10 ~ 75 重量%の割合である。

アクリル系テープの場合、粘着性基剤、薬物および吸収促進剤、さらに必要に応じて各種配合剤を適度な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布、乾燥し、厚み 30 ~ 200  $\mu$ m の貼付層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた貼付層を支持体に密着させてもよい。この製造法に用いられる溶剤は、粘着性基剤、薬物等の配合成分の全てに相溶性のある有機溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼンおよびキシレン等の芳香族炭化水素類、並びに四塩炭素、クロロホルムおよび塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

次に、その他の経皮吸収型製剤である軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、リザーバー型パッチ、リニメント剤、エアゾール剤の配合処方について簡単に説明する。

軟膏剤は、薬物と N-置換- $\alpha$ -トリュイジン誘導体に加えて、ミリスチン酸等の高級脂肪酸またはそのエステル、鯨ロウ等のロウ類、ポリオキシエチレン等の界面活性剤、親水ワセリン等の炭化水素類を少なくとも配合するものである。

この軟膏剤の製剤処方は、例えば高級脂肪酸またはそのエステル 5 ~ 15 重量%、界面活性剤 1 ~ 10 重量%、薬物 0.5 ~ 10 重量%、N-置換- $\alpha$ -トリュイジン誘導体 0.5 ~ 10 重量%を室温または加温下で混合し、ロウ類 4 ~ 10 重量%、炭化水素 50 ~ 90 重量%を加え加温または加熱融解し、50 ~ 100  $^{\circ}$ C に保ち、全成分が透明溶解液になった後、ホモミキサーで均一に混和する。その後、攪拌しながら室温まで下げることによって軟膏剤とするものである。

ゲル剤は、薬物と N-置換- $\alpha$ -トリュイジン誘導体に加えて、エタノール等の低級アルコール、水、カルボキシビニル重合体等のゲル化剤、トリエタノールアミン等の中和剤を少なくとも配合してなるものである。

このゲル剤の製剤処方は、例えば水 55 重量%以下にゲル化剤 0.5 ~ 5 重量%を加えて膨張させる。一方、薬物 0.5 ~ 10 重量%を N-置換- $\alpha$ -トリュイジン誘導体 0.5 ~ 10 重量%に溶解させ、さらにこれをグリコール類 40 重量



%以下と低級アルコール60重量%以下の混合物に溶解する。これら両者を混合し、さらに中和剤を加えてpH4～7となるように調整し、ゲル化剤が得られる。

クリーム剤は、薬物とN-置換-オ-トリイジン誘導体に加えて、ミリスチン酸エステル等の高級脂肪酸エステル、水、流動パラフィン等の炭化水素類、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤を少なくとも配合してなる。

このクリーム剤の配合処方は、上記した薬物、N-置換-オ-トリイジン誘導体、高級脂肪酸エステル、水、炭化水素類、乳化剤を適量加え混合、攪拌することにより得られる。

ゲル状クリーム剤は、ゲル剤とクリーム剤の中間の性質を有するものであり、上記したクリーム剤の各成分に加えて、カルボキシビニル重合体等のゲル化剤とジソプロパノールアミン等の中和剤を配合し、pH4～8、好ましくは5～6.5に調整することにより得られる。

このゲル状クリーム剤の配合処方は、例えば薬物0.5～10重量%をN-置換-オ-トリイジン誘導体0.5～10重量%に溶解させ、さらにこれを高級脂肪酸エステル25重量%以下と低級アルコール40重量%以下の混合物に溶解し、さらに乳化剤5重量%以下を加える。一方、水にゲル化剤0.5～5重量%を加えて膨張させる。次に、両者を混合しホモミキサーで均一に乳化させ、乳化後、中和剤を添加し、pHを4～8に調整する。

ローション剤は、薬物とN-置換-オ-トリイジン誘導体に加えて、エタノール等の低級アルコール、水および/またはグリコール類を少なくとも配合する。

このローション剤の配合処方は、上記した薬物、N-置換-オ-トリイジン誘導体、低級アルコール、水および/またはグリコール類を適量加えて混合、攪拌することにより得られる。

リザーバー型パッチは、(1)裏打ち材層、(2)薬剤貯蔵層、(3)薬剤放出層、(4)感圧接着剤層から少なくともなり、その(2)薬剤貯蔵層は薬物およびN-置換-オ-トリイジン誘導体に加えて、

(a) 少なくともグリコール類、低級アルコール、水、水溶性高分子、

(b) 少なくとも脂肪族アルコールおよび多価アルコール

(c) 少なくともパラフィン類、シリコン類、  
のいずれかを配合してなる基剤である。

リニメント剤は、薬物、N-置換-オ-トリイジン誘導体に加えて、エタノール、ポリエチレングリコール等のアルコール、水、アジピン酸、セバシン酸等の脂肪酸エステルを少なくとも配合してなる。

リニメント剤の配合処方は、薬物0.5～10重量%をN-置換-オ-トリイジン誘導体0.5～10重量%に溶解させ、さらにこれをアルコール10～70重量%、水55重量%以下、脂肪酸エステル60重量%以下と混合、攪拌することにより得られる。

エアゾール剤は、薬物、N-置換-オ-トリイジン誘導体に加えて、低級アルコール、水、ジメチルエーテルおよび/または液化石油ガスを少なくとも配合してなり、所望によりカンフル、 $\alpha$ -トコフェノール、メントール等の薬効補助剤を配合する。エアゾール剤の具体的な処方は、薬物0.5～10重量%をN-置換-オ-トリイジン誘導体0.5～10重量%に溶解させ、さらに低級アルコール、水を配合し、エアゾール容器に充填し、さらに噴射剤としてジメチルエーテルおよび/または液化石油ガスを圧入することにより得られる。

これらの本発明の経皮吸収型製剤には、薬理上許容される各種添加剤、例えば安定剤、酸化防止剤、香料、充填剤、紫外線吸収剤、抗ヒスタミン剤、防腐剤、抗菌剤、あるいは吸収促進剤を添加することができる。

N-置換-オ-トリイジン誘導体からなる本発明の薬物溶解剤は、広範囲の薬物に対して優れた溶解性を示し、かつ高温加熱による分解および不快臭の発生が少ないという熱安定性にも優れたものである。

また、該溶解剤を薬物と共に含有する経皮吸収型製剤、特に貼付剤は、製剤安定性に優れ、長期にわたり高い薬物放出性を示す。よって、所期の薬効を発現させるに十分な量の薬物が、皮膚を経て体内循環器系に吸収せしめられる。

該溶解剤の薬物溶解性および製剤安定性についての詳細な作用機序は明確ではないが、該溶解剤が有する大きな極性のアミド骨格と脂溶性のアルキル基との相互作用により、薬物溶解性および薬物結晶の析出防止性が高められていると考えられる。また、該溶解剤に起因する皮膚感作性は認められていない。

一方、N-置換- $\alpha$ -トリュイジン誘導体を吸収促進活性成分とする本発明の薬物吸収促進剤は、薬物に対し適当量配合することにより、薬物の浸透性もしくは透過性を顕著に高める作用を有する。

そして、該吸収促進剤を含有した経皮吸収型製剤を皮膚に密着させると、含有薬物が容易に皮膚を通して吸収される。この効果の詳細な作用機序は明確でないが、該吸収促進剤が皮膚細胞の細胞膜に作用して、そのバリアー性を下げることと考えられる。

また、テープ剤やパッチ剤にした時、吸収促進剤自体が粘着剤の物性に影響を及ぼすことはなく、粘着機能は維持される。

#### 図面の簡単な説明

図1： モルモット頸背部の皮内感作試験を示す図。

図2： 初期における薬物放出試験を示すグラフ。

図3： 60℃における1ヶ月放置後の薬物放出試験を示すグラフ。

図4： インドメタシンのヘアレスマウス皮膚透過試験を示すグラフ。

図5： ピンドロールのヘアレスマウス皮膚透過試験を示すグラフ。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例および試験例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

##### 実施例1 ローション剤

	(重量%)
エタノール	57.0
精製水	34.0
プロピレングリコール	5.0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トリュイジン	3.0
ケトプロフェン	1.0

上記の各成分を攪拌混合し、ケトプロフェン含有ローションを調製した。

##### 実施例2 クリーム剤

(重量%)

- 18 -

流動パラフィン	10.0
中鎖脂肪酸トリグリセライド	5.0
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	3.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
ジイソプロパノールアミン	0.4
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
インドメタシン	1.0
N-ブタノイル-N-エチル-L-オ-トルイジン	5.0
精製水	残 量

上記の各成分を攪拌混合し、インドメタシン含有クリームを調製した。

### 実施例3 軟膏剤

	(重量%)
白色ワセリン	76.0
モノステアリン酸グリセリン	10.0
牛脂	10.0
シリコーンオイル	1.0
N-ブタノイル-N-エチル-L-オ-トルイジン	2.0
フルルビプロフェン	1.0

上記各成分を攪拌混合し、フルルビプロフェン含有軟膏を調製した。

### 実施例4 バップ剤

	(重量%)
N-ブタノイル-N-エチル-L-オ-トルイジン	1.0
ジクロフェナク	0.5
精製水	48.5
ゼラチン	8.0
カオリン	1.0
グリセリン	35.0
ポリアクリル酸ナトリウム	2.0
ポリビニルアルコール	3.0

## 水酸化アルミニウム

1. 0

上記成分を溶解、攪拌し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いてポリプロピレン不織布上に厚さ約 1 mm に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し、製剤とした。

実施例 5 パップ剤

(重量%)

N-ブタノイル-N-エチル-ο-トルイジン	2. 0
ロキソプロフェン	1. 0
チモール	0. 1
精製水	62. 4
ゼラチン	3. 0
酸化チタン	1. 0
グリセリン	25. 0
ポリアクリル酸ナトリウム	3. 0
カルボキシメチルセルローズ	1. 0
エチレングリコールジグリシジルエーテル	1. 0
ソルビタン脂肪酸エステル	0. 5

上記成分を溶解、攪拌し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いてポリエステル不織布上に厚さ約 0. 5 mm に塗布し、この後ポリエチレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製剤とした。

実施例 6 パップ剤

(重量%)

N-ブタノイル-N-エチル-ο-トルイジン	3. 0
イブプロフェン	0. 5
エチルパラベン	0. 2
精製水	42. 3
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体	5. 0
合成ケイ酸アルミニウム	3. 0
グリセリン	40. 0

- 20 -

ポリアクリル酸	2. 0
ポリビニルアルコール	2. 5
水酸化カルシウム	1. 5

上記成分を溶解、攪拌し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いてポリウレタンフィルム上に厚さ約1 mmに塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製剤とした。

#### 実施例 7 パップ剤

	(重量%)
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	2. 0
ケトプロフェン	0. 5
精製水	36. 0
N-ビニルアセトアミド	5. 0
グリセリン	50. 0
ポリアクリル酸	3. 0
カルボキシメチルセルロース	1. 0
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1. 5
グリセリン脂肪酸エステル	1. 0

上記成分を溶解、攪拌し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いてポリエステルの不織布上に厚さ約1 mmに塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製剤とした。

#### 実施例 8 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	22. 5
ポリイソブチレン	5. 0
ロジンエステル	15. 0
流動パラフィン	56. 0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	1. 0
ケトチフェン	0. 5

上記各成分を加熱攪拌したものを支持体上に延展し、ケトチフェン含有テープ

剤を調製した。

#### 実施例 9 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	25.0
流動パラフィン	59.0
脂環族飽和炭化水素樹脂	5.0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	10.0
ジクロフェナク	1.0

上記の各成分をニーダーにより混合後、直接PBT織布に展延し上部よりライナーで覆いジクロフェナク含有テープ剤を調製した。

#### 実施例 10 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	20.0
流動パラフィン	43.5
ポリイソブチレン	10.0
ロジンエステル	21.5
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	4.0
ジクロフェナク	1.0

上記の各成分をミキサーにより混合し、予め剥離処理の施されたプラスチックフィルムに展延し、上部よりPET織布で覆い圧着転写しジクロフェナク含有テープ剤を調製した。

#### 実施例 11 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	15.0
流動パラフィン	23.0
ポリイソブチレン	7.0
ロジンエステル	40.0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	10.0
ケトプロフェン	5.0

上記処方をニーダーにて混合し、予め剥離処理の施されたプラスチックフィルムに展延し、上部よりポリプロピレン不織布で覆い圧着転写し、テープ剤を調製した。

#### 実施例 1 2 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	21.0
流動パラフィン	66.8
ロジンエステル	7.2
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	4.0
フルルビプロフェン	1.0

実施例 1 0 に準じて製造し、フルルビプロフェン含有テープ剤を調製した。

#### 実施例 1 3 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	21.0
流動パラフィン	50.0
ロジンエステル	20.5
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	5.5
ロキソプロフェン	3.0

上記処方をニーダーにて混合し、予め剥離処理の施されたプラスチックフィルムに展延し、上部よりポリプロピレン織布で覆い圧着転写し、ロキソプロフェン含有テープ剤を調製した。

#### 実施例 1 4 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	22.0
ポリイソブチレン	8.0
流動パラフィン	46.0
ロジンエステル	14.0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	8.0
ケトロラク	2.0



上記処方をニーダーにて混合し、予め剥離処理の施されたプラスチックフィルムに展延し、上部よりPBT不織布で覆い圧着転写し、テープ剤を調製した。

#### 実施例 1 5 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	15.0
ポリイソブチレン	14.0
流動パラフィン	38.0
ロジンエステル	26.0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	5.0
フェルビナク	2.0

上記処方をニーダーにて混合し、予め剥離処理の施されたプラスチックフィルムに展延し、上部よりポリプロピレン織布で覆い圧着転写し、テープ剤を調製した。

#### 実施例 1 6 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	27.0
流動パラフィン	55.0
ロジンエステル	7.0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	10.0
エストラジオール	1.0

上記処方をニーダーにて混合し、予め剥離処理の施されたプラスチックフィルムに展延し、上部よりPETフィルムで覆い圧着転写し、テープ剤を調製した。

#### 実施例 1 7 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	27.0
流動パラフィン	55.0
ロジンエステル	7.0
N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トルイジン	10.0
硫酸イソソルビド	1.0

実施例 10 に準じて製造し、硝酸イソソルビド含有テープ剤を調製した。

実施例 18 テープ剤

	(重量%)
アクリル樹脂系溶剤型感圧接着剤	77.0
(商品名 NISSETU PE-300)	(固形分)
N-ブタノイル-N-エチル-ο-トルイジン	15.0
硝酸イソソルビド	8.0

上記の各成分を混合したものを支持体上に延展し溶剤を蒸発させることで、硝酸イソソルビド含有テープ剤を調製した。

実施例 19 テープ剤

	(重量%)
シリコーン粘着剤	89.0
(商品名 BIO-PSA X7-2920)	(固形分)
N-ブタノイル-N-エチル-ο-トルイジン	7.0
クロニジン	4.0

上記の各成分を混合したものを支持体上に延展し溶剤を蒸発させることで、クロニジン含有テープ剤を調製した。

実施例 20 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
N-ブタノイル-N-エチル-ο-トルイジン	4.0
エストラジオール	1.0

実施例 16 に準じて製造しエストラジオール含有テープ剤を調製した。

実施例 21 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	15.0
ポリイソブチレン	14.0

- 25 -

流動パラフィン	38.0
ロジンエステル	27.0
N-プロパノイル-N-エチル-オ-トルイジン	5.0
エストラジオール	1.0

実施例16に準じて製造し、エストラジオール含有テープ剤を調製した。

#### 実施例22      テープ剤

(重量%)

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	15.0
ポリイソブチレン	14.0
流動パラフィン	38.0
ロジンエステル	27.0
N-ブタノイル-N-エチル-オ-トルイジン	5.0
エストラジオール	1.0

実施例10に準じて製造し、エストラジオール含有テープ剤を調製した。

#### 実施例23      テープ剤

(重量%)

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
N-プロパノイル-N-エチル-オ-トルイジン	4.0
エストラジオール	1.0

実施例10に準じて製造しエストラジオール含有テープ剤を調製した。

#### 実施例24      テープ剤

(重量%)

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
N-アセチル-N-エチル-オ-トルイジン	4.0
エストラジオール	1.0

実施例 10 に準じて製造しエストラジオール含有テープ剤を調製した。

実施例 25 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
N-アセチル-N-エチル-オ-トルイジン	4.0
テストステロン	1.0

実施例 16 に準じて製造しテストステロン含有テープ剤を調製した。

実施例 26 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
N-プロパノイル-N-エチル-オ-トルイジン	4.0
テストステロン	1.0

実施例 16 に準じて製造しテストステロン含有テープ剤を調製した。

実施例 27 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
N-ブタノイル-N-エチル-オ-トルイジン	4.0
テストステロン	1.0

実施例 16 に準じて製造しテストステロン含有テープ剤を調製した。

比較例 1 テープ剤

	(重量%)
スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体	28.0

- 27 -

流動パラフィン	32.0
ロジンエステル	39.0
エストラジオール	1.0

実施例10に準じて製造しエストラジオール含有テープ剤を調製した。

比較例2 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
クロタミトン	4.0
エストラジオール	1.0

実施例10に準じて製造しエストラジオール含有テープ剤を調製した。

比較例3 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
プロピレングリコール	4.0
エストラジオール	1.0

実施例10に準じて製造しエストラジオール含有テープ剤を調製した。

比較例4 テープ剤

	(重量%)
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	32.0
ロジンエステル	39.0
テストステロン	1.0

実施例16に準じて製造しテストステロン含有テープ剤を調製した。

比較例5 テープ剤

(重量%)

スチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
ジメチルスルホキシド	4.0
テストステロン	1.0

実施例 16 に準じて製造しテストステロン含有テープ剤を調製した。

#### 比較例 6 テープ剤

(重量%)

スチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体	28.0
流動パラフィン	30.0
ロジンエステル	37.0
クロタミトン	4.0
テストステロン	1.0

実施例 16 に準じて製造しテストステロン含有テープ剤を調製した。

#### 試験例 1 薬物溶解試験

(実験方法)

- ① 溶解条件（溶解剤と薬物の比）を変量したサンプルを調製し、120℃で加熱して薬物を徐々に溶解させた。薬物の安定性等を考慮し、2時間を限度に加熱を行った。（2時間加熱後に不溶のものは、溶解力が無いものと見なした。）
- ② 溶解後、室温で2週間以上放置し、薬物結晶の析出状態を観察した。また、結晶析出が明確でないものについては5℃での放置も合わせて行った。

ケトプロフェン、インドメタシン、硝酸イソソルビド、エストラジオールに対する溶解試験の結果を表1（各種溶解剤に対するケトプロフェンの溶解性の比較）、表2（各種溶解剤に対するインドメタシンの溶解性の比較）、表3（各種溶解剤に対する硝酸イソソルビドの溶解性の比較）、表4（各種溶解剤に対するエストラジオールの溶解性の比較）に各々示した。なお、表中においてアセタミトン（本発明の溶解剤）はN-アセチル-N-エチル-オ-トルイジンを、ブタミトン（本発明の溶解剤）はN-ブタノイル-N-エチル-オ-トルイジンを意

味する。

表 1

薬物：溶解剤	アセトニソ	ブタニソ	E t O H	P E G (400)	P G	I P M
1 : 2. 5	○	○	○	○	○	*
1 : 1. 3	○	○	○	△	△	
1 : 1. 0	○	○	○	*	△	
1 : 0. 8	○	○	○		△	
1 : 0. 7	○	○	○		△	
1 : 0. 5	○	○	○		*	
1 : 0. 4	○	○	*			
1 : 0. 3	○	△				
1 : 0. 2	△	*				

注) \*→1週間未満で析出、△→1～2週間で析出、○→2週間後析出なし

表 2

薬物：溶解剤	アセトニソ	ブタニソ	E t O H	P E G (400)	P G	I P M
1 : 33. 0	○	○	○	○	○	*
1 : 10. 0	○	○	*	○	△	
1 : 7. 0	○	○		○	*	
1 : 5. 0	○	○		○		
1 : 3. 3	○	○		△		
1 : 2. 5	○	○		△		
1 : 1. 3	○	△		*		
1 : 1. 0	*	*				

注) \*→1週間未満で析出、△→1～2週間で析出、○→2週間後析出なし

- 30 -

表 3

薬物：溶解剤	アセトミソ	アタミソ	E t O H	P E G (400)	P G	I P M
1 : 3 3. 0	○	○	○	○	○	○
1 : 1 0. 0	○	○	○	○	△	*
1 : 7. 0	○	○	○	○	*	
1 : 5. 0	○	○	*	○		
1 : 3. 3	○	○		△		
1 : 2. 5	○	○		*		
1 : 1. 3	○	△				
1 : 1. 0	△	△				
1 : 0. 8	*	*				

注) \*→1週間未満で析出、△→1～2週間で析出、○→2週間後析出なし

表 4

薬物：溶解剤	アセトミソ	アタミソ	E t O H	P E G (400)	P G	I P M
1 : 3 3. 0	○	○	○	○	○	○
1 : 1 0. 0	○	○	*	△	*	*
1 : 7. 0	○	○		*		
1 : 5. 0	○	○				
1 : 3. 3	○	○				
1 : 2. 5	○	△				
1 : 1. 3	*	*				

注) \*→1週間未満で析出、△→1～2週間で析出、○→2週間後析出なし

表 1～4 の結果より、N-置換- $\alpha$ -トリルイジン誘導体は、現在常用されている代表的な溶解剤より優れた薬物溶解性を示し、しかも広範囲の薬物に対しても優れた溶解作用を有する。

#### 試験例 2 熱安定性試験

(実験方法)

- ① 溶解剤 100 mg を入れて栓をしたサンプル管を準備し、ホットプレート上において 180℃ で 5 hr 加熱した。
- ② ① で調製したサンプルの状態を観察した。また、溶解剤の加熱前と加熱後の



GC分析を行い、加熱後の溶解剤の残存率を求めた。

なお、表中においてアセタミトンはN-アセチル-N-エチル-オ-トルイジンを、ブタミトンはN-ブタノイル-N-エチル-オ-トルイジンを意味する。

表 5

	アセタミトン	ブタミトン	クロタミトン
溶解剤の状態	薄黄色透明	薄黄色透明	濃茶色
溶解剤の残存率	99.0%	98.5%	81.5%

注) クロタミトンは、加熱後に強い不快臭が発生する。

表5に示す結果から明らかなように、本発明のN-置換-オ-トルイジン誘導体は、クロタミトンより優れた熱安定性を有する。

### 試験例3 製剤安定性試験

実施例20、23、24および比較例1～3のテープ剤を5℃で7週間保存し、薬物の結晶化を経時的に観察した。結果を表6に示す。

表 6

サンプル項目	初期	1週	2週	3週	4週	7週
実施例20	○	○	○	○	○	○
実施例23	○	○	○	○	○	○
実施例24	○	○	○	○	○	○
比較例1	*					
比較例2	○	○	*			
比較例3	○	*				

○：結晶化が認められない \*：結晶化が認められる

表6の結果から明らかなごとく、溶解剤を添加しない比較例1、クロタミトンを用いた比較例2、プロピレングリコールを用いた比較例3では基剤中でのエストラジオールが結晶化するのに対し、N-置換-オ-トルイジン誘導体を用いた実施例20、23および24では、7週間後も薬物が基剤中に溶解して存在していた。すなわち、N-置換-オ-トルイジン誘導体の溶解剤としての有用性を裏付けるものである。

#### 試験例 4 皮膚感作性試験

N-置換- $\alpha$ -トリイジン誘導体について、皮膚感作性試験を Maximization 法で行った。なお、比較物質としてクロタミトンを用いた。

##### <被験物質および対象物質>

- (1) クロタミトン
- (2) N-アセチル-N-エチル- $\alpha$ -トリイジン (以下、アセタミトンと略す)
- (3) N-ブタノイル-N-エチル- $\alpha$ -トリイジン (以下、ブタミトンと略す)
- (4) 2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) ; 陽性対象物質

##### <実験動物>

Hartley系雌性モルモット (体重320~400g) を以下のように群分けして使用した。

: クロタミトン感作群、アセタミトン感作群、ブタミトン感作群、DNCB感作群、非感作群 (各群につき  $n = 7$ )

##### <投与>

###### (1) 皮内感作

投与前日にモルモットの頸背部を除毛し、その部分に約  $2 \times 4$  cmの区画をもうけ、図1に示すように①~③の部位を設定した。

①の部位には Freund's complete adjuvant (FCA) と注射用蒸留水との等量乳化物、②の部位には 10% (W/V) の被験物質または 0.1% (W/V) DNCBのプロピレングリコール溶液、③の部位には 20% (W/V) の被験物質または 0.2% (W/V) DNCBのFCA溶液と、注射用蒸留水との等量乳化物を左右 0.05 ml 各々皮内投与した。

###### (2) 経皮感作

感作開始1週間後、皮内感作部に 10% ラウリル酸ナトリウムの白色ワセリン軟膏を 0.2 g 塗布し、翌日にアルコールで除去して前処理を施した。次に  $2 \times 4$  cmの濾紙に 40% (W/V) の被験物質または 1% (W/V) DNCBの

70% (V/V) エタノール溶液を0.2 ml 塗布し、皮内感作部位に48時間閉塞貼布した。非感作群は無処置とした。

### (3) 惹起

感作開始3週間後に、モルモットの右腹側部に30% (W/V) の被験物質の70% (V/V) エタノール溶液を0.2 ml、または0.1% (W/V) DNCBの白ワセリン軟膏を0.2 g、左腹側部に70% (V/V) エタノール溶液または白ワセリン軟膏を右腹側部と同量塗布したパッチテスト用絆創膏を24時間閉塞貼布した。また、非感作群には、30% (W/V) の被験物質の70% (V/V) エタノール溶液と70% (V/V) エタノールを0.2 ml 塗布したパッチテスト用絆創膏を感作群と同様に24時間閉塞貼布した。

### (4) 評価

パッチ剥離後24および48時間目に、以下に示す表7（皮膚の所見および評点）の評価基準に従い皮膚反応の程度を評価した。

表7

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化無し	0
軽度またはまばらな紅斑	1
中等度の紅斑	2
強度の紅斑および浮腫	3

被験物質の皮膚感作性の有無は、DNCB感作群および非感作群との比較により判断した。結果を表8に示す。

- 34 -

表 8

感作物質	惹起物質	匹数	時間	評点				陽性率	平均点
				0	1	2	3		
クロタミトン	クロタミトン	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	3	4	0	0	57.1	0.57
	EtOH	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
アセタミトン	アセタミトン	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
	EtOH	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
ブタミトン	ブタミトン	7	24	6	1	0	0	14.3	0.14
			48	6	1	0	0	14.3	0.14
	EtOH	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
DNCB	DNCB	7	24	0	0	1	6	100	2.86
			48	0	0	1	6	100	2.86
	白色ワセリン	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
非処理	クロタミトン	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
	アセタミトン	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
	ブタミトン	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0
	EtOH	7	24	7	0	0	0	0	0
			48	7	0	0	0	0	0

以上の結果から、アセタミトン、ブタミトンは皮膚感作性が無く、また感作性が存在しても、その程度はクロタミトンより軽度の、非常に弱いものである。

### 試験例 5 薬物放出試験

実施例 20、23 および比較例 1、2 にて得られたテープ剤からの水中への薬物の放出試験を行った。なお本実験は、初期サンプルと、60℃における1ヶ月放置サンプルについて行い、経時変化における製剤の安定性を比較した。また使用した製剤は、エストラジオール (0.8 mg/10 cm<sup>2</sup>) 含有製剤である。その結果を図2 (初期)、図3 (60℃-1ヶ月) に示す。

図2 および図3 から、実施例 20、23 の製剤は、60℃、1ヶ月放置後も比較例 1、2 の製剤より高い薬物放出性を示すことがわかった。

### 試験例 6 ヘアレスマウス皮膚透過試験

(実験方法)

雌性ヘアレスマウス (7週齢) の背部皮膚片を装着した拡散セル法にて、薬物透過性を評価した。

薬物としてインドメタシン (IM)、ピンドロール (PID) を用いた (測定温度 22℃)。

すなわち、ドナー相に薬物を含む溶液 0.5 ml を添加し、レセプター相に透過した薬物量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。なお、ドナー相とレセプター相の溶媒は、各々 50% エタノール-リン酸緩衝液 (EtOH/PB、pH 7.4) および 10% エタノール-リン酸緩衝液 (EtOH/PB、pH 7.4) を用いた。

薬物吸収促進剤としては、N-置換-オ-トルイジン類の内、

N-アセチル-N-エチル-オ-トルイジン (ACT)

N-プロパノイル-N-エチル-オ-トルイジン (PRT)

N-ブタノイル-N-エチル-オ-トルイジン (BUT)

を用い、その薬物吸収促進効果を含水系において評価した。その時、比較化合物としてクロタミトン (Cro.)、ジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。ドナー相溶液組成を表9～10に示す。

表 9 インドメタシンの場合

処方番号	IM	EtOH	PB	ACT	PRT	BUT	Cro.	DMSO
対 照	0.5	49.75	49.75					
試験例 1 - A	0.5	48.5	48.5	2.5				
試験例 1 - B	0.5	48.5	48.5		2.5			
試験例 1 - C	0.5	48.5	48.5			2.5		
試験例 1 - D	0.5	48.5	48.5				2.5	
試験例 1 - E	0.5	48.5	48.5					2.5

表 10 ピンドロールの場合

処方番号	PID	EtOH	PB	ACT	PRT	BUT	Cro.	DMSO
対 照	0.1	49.75	49.75					
試験例 1 - F	0.1	47.45	47.45	5.0				
試験例 1 - G	0.1	47.45	47.45		5.0			
試験例 1 - H	0.1	47.45	47.45			5.0		
試験例 1 - I	0.1	47.45	47.45				5.0	
試験例 1 - J	0.1	47.45	47.45					5.0

評価結果を図 4、図 5 に各々示した。この結果より、本発明の N-置換-オ-トルイジン誘導体は、添加することで顕著な薬物吸収促進作用を示すことが分かる。

**試験例 7 ウサギ皮膚経皮吸収性試験****(実験方法)**

日本白色種ウサギ（雄、体重約 2.5～3.0 kg）を 1 群 6 匹として用いた。電気バリカンおよび電気カミソリで除毛し、背部皮膚に実施例 25～27 および比較例 4～6 のテストステロン含有テープ剤（7 cm<sup>2</sup>、膏体重量 80 mg）を密封貼布した。定時に製剤を回収し、製剤中の薬物残存量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した。

定量法：回収した検体を 70 ml のエタノールで 3 時間環流抽出を行う。抽出後、エタノールを 100 ml にしたものを HPLC 用サンプルとした。

HPLC 条件：移動相 0.2% 酢酸／水：アセトニトリル＝0.55:0.45

吸収波長 241 nm

カラム TSK gel ODS-80 TM

流速 1.0 ml/min

吸収率（%）： $100 - (\text{残存量} / \text{初期含量}) \times 100$

（上記の式より経皮吸収率を求めた。）

この結果を表 11 に示した。

表 11

被 験 薬 剤	ウ サ ギ 背 部 皮 膚 吸 収 率 （ % ）	
	8 時 間 後	2 4 時 間 後
実 施 例 2 5	24.55 ± 9.64	42.54 ± 11.56
実 施 例 2 6	23.21 ± 9.23	35.96 ± 10.21
実 施 例 2 7	21.36 ± 11.83	31.08 ± 13.67
比 較 例 6	12.32 ± 7.66	19.54 ± 11.63
比 較 例 5	5.35 ± 4.84	12.94 ± 9.57
比 較 例 4	1.56 ± 1.17	3.36 ± 2.16

表 11 に示されるように、本発明の化合物は対照群と比較して、顕著なテストステロンの経皮吸収増大が認められ、また比較例の化合物と比較しても良好な吸

収促進作用を示した。本実験において、投与部位の皮膚は本発明の化合物を用いた場合、紅斑や浮腫等の異常は認められなかった。

#### 試験例 8 皮膚刺激性試験

実施例 25～27 および比較例 4、6 の各テープ剤を用いてヒト皮膚での皮膚刺激性試験を行った。

試験方法は以下の通りである。

被験者：健康成人男子（年齢 26～35 才） 40 名

試験方法：各試験検体を直径 15 mm の円形に打ち抜き、被験者の上背部に貼布、上部より 3M 株式会社製のマイクロポアテープで覆い 48 時間のクローズドパッチを行った。48 時間後に剥離し、それから 1 時間、24 時間経過後に皮膚変化程度を観察し、皮膚刺激度合いを判定した。試験結果を表 13 に示す（判定基準、計算法は下記の表 12 の通りである）。

表 12 皮膚刺激判定基準

皮膚反応の程度	判定	評点
変化無し	—	0.0
微弱な発赤	±	0.5
明瞭な発赤	+	1.0
丘疹、浮腫	++	2.0

$$\text{皮膚刺激指数} = \frac{\text{1 時間、24 時間の判定の強い方の評点総和}}{\text{被験者数}} \times 100$$



表 1 3.

試料名	剥離後 経過時間	++	+	±	-	合計	陽性率 (%)		皮膚刺激指数
							+以上	-以上	
実施例 25	1 時間	0	0	5	35	40	0.0	12.5	6.3
	24 時間	0	0	2	38	40	0.0	5.0	
実施例 26	1 時間	0	0	3	37	40	0.0	7.5	5.0
	24 時間	0	0	1	39	40	0.0	2.5	
実施例 27	1 時間	0	0	3	37	40	0.0	7.5	3.8
	24 時間	0	0	1	39	40	0.0	2.5	
比較例 4	1 時間	0	1	7	32	40	2.5	20.0	11.3
	24 時間	0	0	2	38	40	0.0	5.0	
比較例 6	1 時間	0	0	5	35	40	0.0	12.5	7.5
	24 時間	0	0	4	36	40	0.0	10.0	

表 1 3 の結果より明らかな如く、本発明の薬物吸収促進剤を含有した製剤は、含有しない製剤と比較して、低い皮膚刺激指数を示している。また、皮膚刺激性が低いことで知られ、繁用されているクロタミトン含有製剤とほぼ同等の皮膚刺激性を示している。係る点より、本発明の薬物吸収促進剤は、外用剤への配合が十分に可能である。

#### 産業上の利用可能性

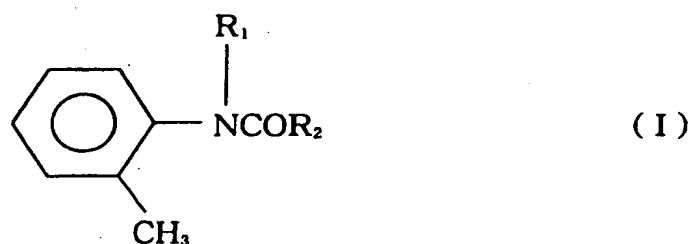
以上説明したように、N-置換- $\alpha$ -トリイジン誘導体からなる本発明の薬物溶解剤は、薬物の溶解作用に優れ、かつ安全性、安定性、基剤との相溶性が高い。したがって、この溶解剤を含有させた経皮吸収型製剤は、薬物の放出性、経皮吸収性が向上するので、外用を目的とした医薬製剤を製造するうえで有用である。

一方、N-置換- $\alpha$ -トリイジン誘導体を吸収促進活性成分とする本発明の薬物吸収促進剤は、薬物に対し適当量配合することにより、薬物の浸透性もしくは透過性を顕著に高める作用を有し、かつ皮膚刺激性が弱く、感作性も無いため高い安全性を備えるものである。また、基剤との相溶性に優れ、かつ薬物と基剤との相溶性に変化を与えないため、調製後の製剤中において薬物析出が起こることはない。

また、本発明のN-置換- $\alpha$ -トリイジン誘導体を薬物と共に含有する経皮吸収型製剤は、それを投与した皮膚、鼻、口腔、直腸、膣等の局所部位での薬理作用を期待する局所製剤、または全身薬理作用を期待する全身性薬剤として、いずれにも非常に有用なものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



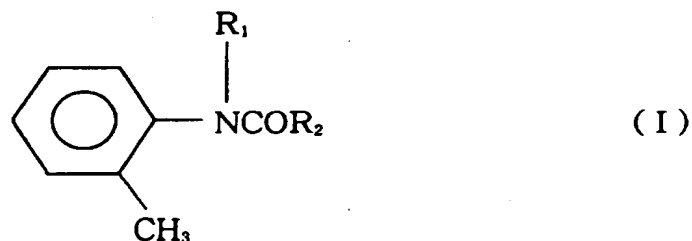
(式中、 $R_1$  は炭素数  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基を、 $R_2$  は炭素数  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基を意味する)

で示されるN-置換- $\alpha$ -トルイジン誘導体から選ばれる少なくとも一種の化合物からなる薬物溶解剤。

2. 請求の範囲第1項に記載の薬物溶解剤および薬物を含有することを特徴とする経皮吸収型製剤。

3. 前記薬物溶解剤を総量に対して0.01～20重量%含有する請求の範囲第2項に記載の経皮吸収型製剤。

## 4. 一般式 (I)



(式中、 $R_1$  は炭素数  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基を、 $R_2$  は炭素数  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基を意味する)

で示されるN-置換- $\alpha$ -トルイジン誘導体から選ばれる少なくとも一種の化合物からなる薬物吸収促進剤。

5. 請求の範囲第4項に記載の薬物吸収促進剤および薬物を含有することを特徴とする経皮吸収型製剤。

6. 前記薬物吸収促進剤を総量に対して0.1～20重量%含有する請求の範

囲第5項に記載の経皮吸収型製剤。

7. 剤型が、パップ剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、スプレー剤、テープ剤、リザーバー型パッチ剤、リニメント剤、エアゾール剤から選択される請求の範囲第2、3、5または6項に記載の経皮吸収型製剤。

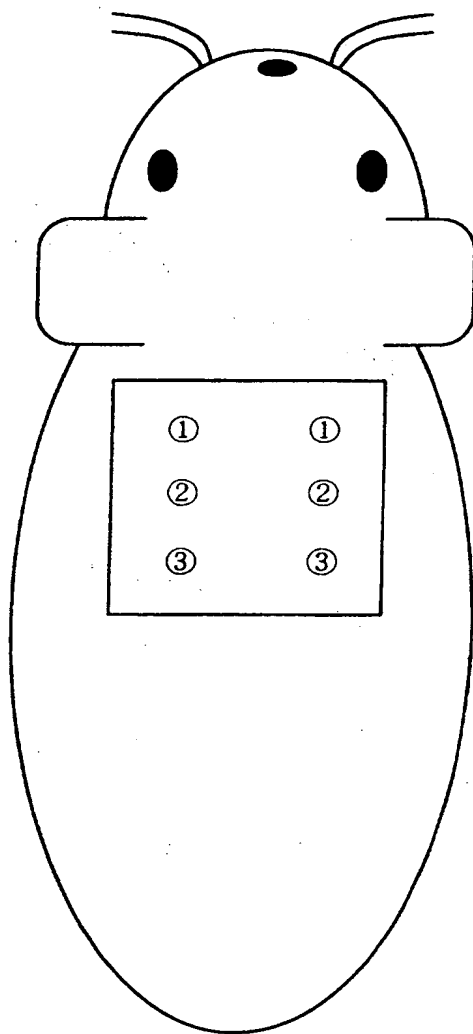


図 1

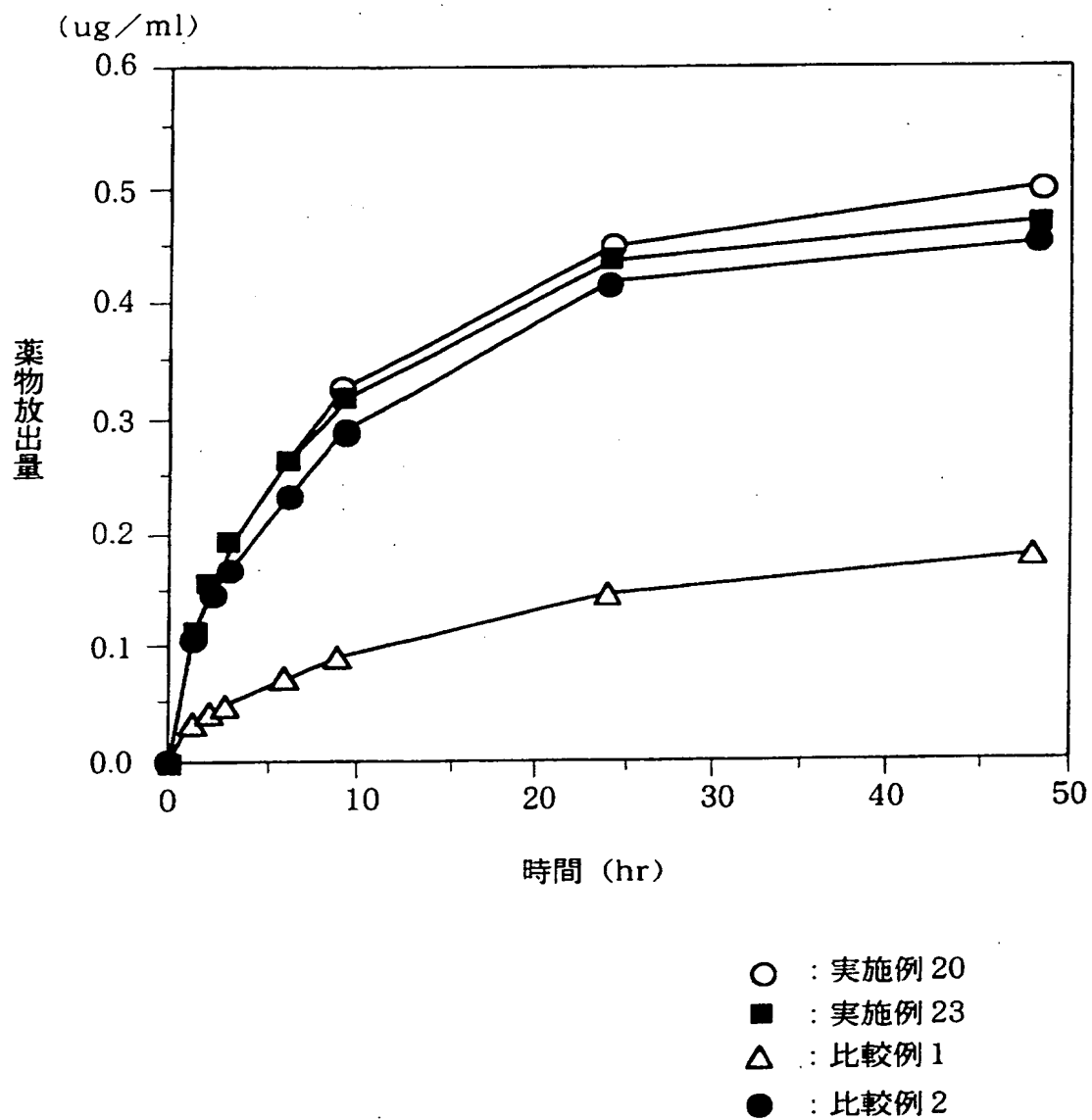


図 2

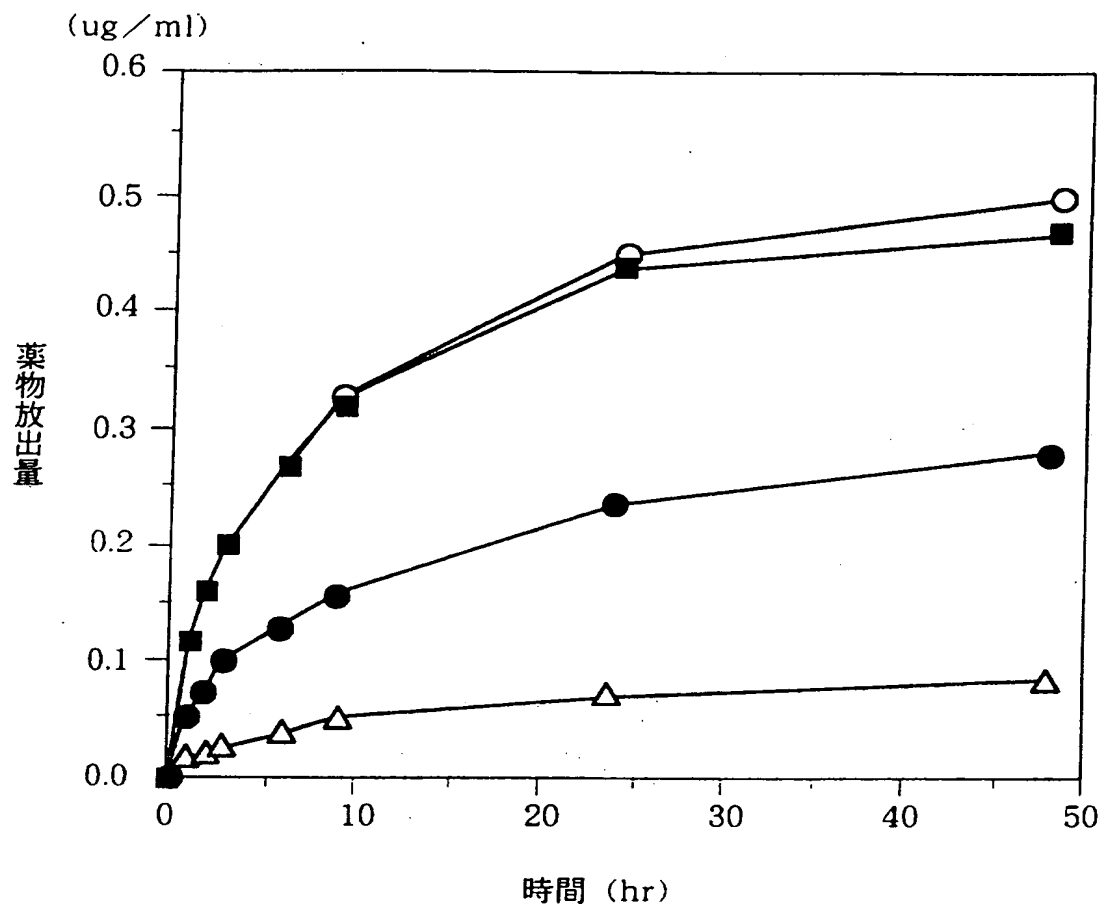


図 3

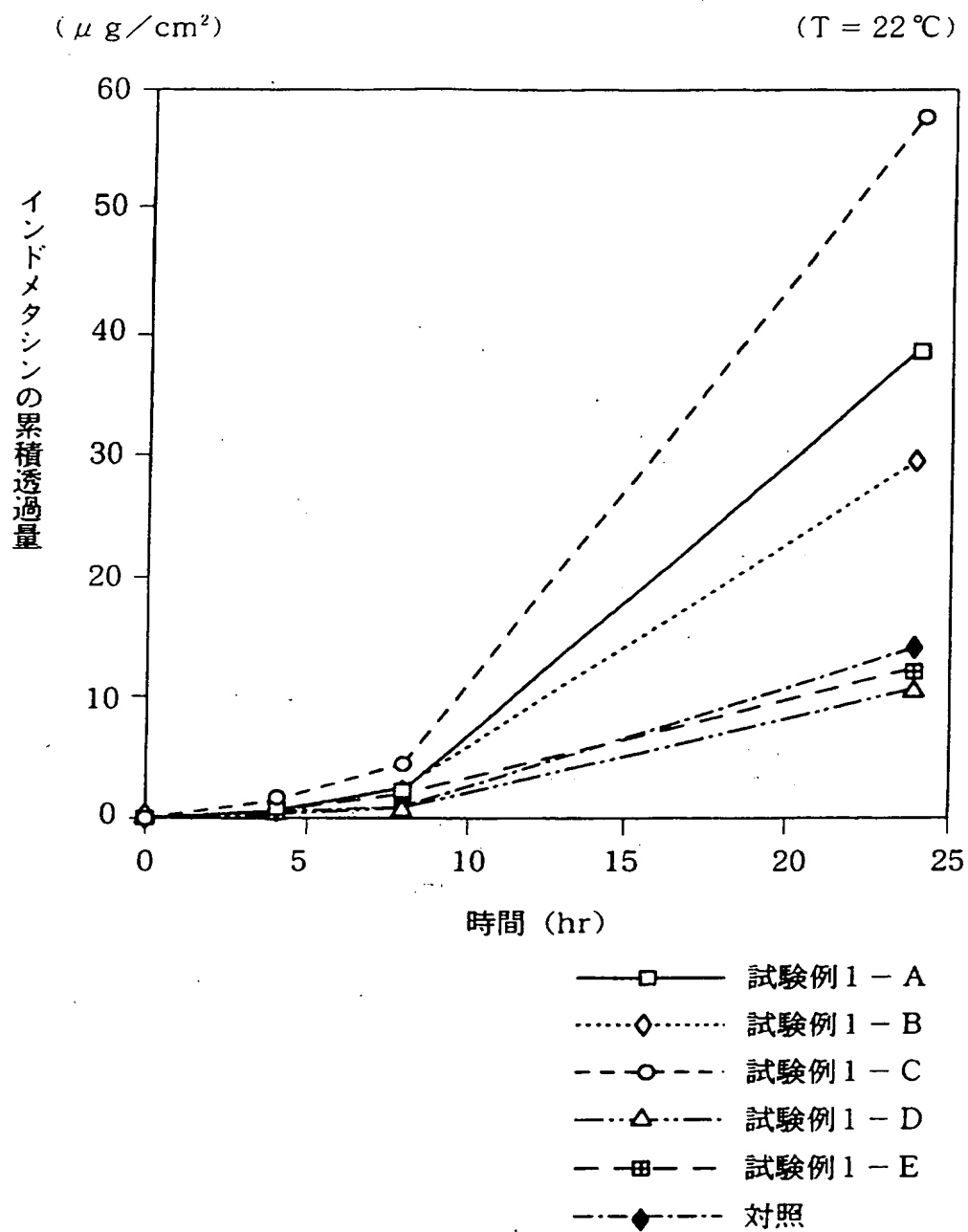


図 4



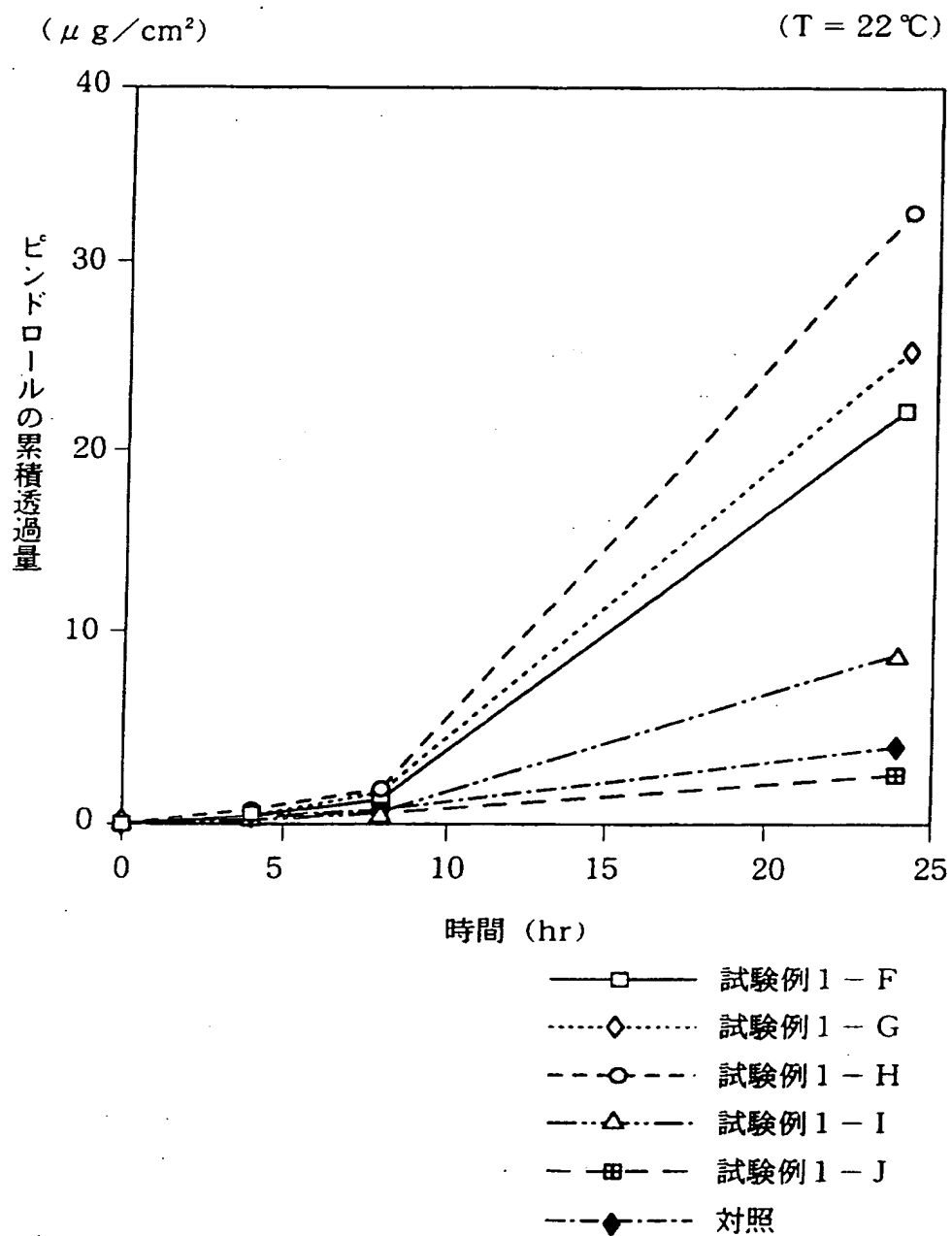


図 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02033

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K47/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 51-73115, A (Toko Yakuhin Kogyo K.K.), June 24, 1976 (24. 06. 76), Lines 5 to 14, lower left column, page 1 (Family: none)	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 17, 1995 (17. 11. 95)

Date of mailing of the international search report

November 28, 1995 (28. 11. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP

95/02033

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K47/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の  
カテゴリー\*

引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示

関連する  
請求の範囲の番号

A

JP, 51-73115, A (東興薬品工業株式会社),  
24. 6月. 1976 (24. 06. 76),  
第1頁, 左下欄, 第5行-第14行 (ファミリーなし)

1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 95

国際調査報告の発送日

28.11.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙 二

4 C 7 4 3 3

電話番号 03-3581-1101 内線

3454